

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-255231

(43)Date of publication of application : 21.10.1988

---

(51)Int.Cl.

A61K 33/42

---

(21)Application number : 62-091374

(71)Applicant : ARUSU JAPAN:KK

TSURU SUMIAKI

(22)Date of filing : 14.04.1987

(72)Inventor : TSURU SUMIAKI

---

(54) EMBOLIC AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an embolic agent, having excellent biocompatibility and effective in diagnosing tumors and against malignant tumors without irritation, by adsorbing an antitumor agent on a sintered fine granular substance of specific calcium phosphate.

CONSTITUTION: An embolic agent obtained by adsorbing a carcinostatic agent, such as adriamycin or mitomycin C, on a sintered fine granular substance, such as sintered hydroxy calcium apatite (HAP) or sintered calcium triphosphate (TCP). The sintered fine granular substance of the calcium phosphate is prepared by sintering at 600W1,350°C sintering temperature and has 1.0W2.0 stoichiometric ratio Ca/P and 10W1,000µm average grain diameter. Improvement of remedial effects is recognized by administration once in an HAP embolic therapy. The HAP stays as fine emboli in tumors to sustain release of the carcinostatic agent and excellent antitumor action is exhibited by synergistic action with hemostasis by the HAP.

---

**Family list****3** family member for: **JP63255231**

Derived from 1 application

[Back to JP63255231](#)**1 EMBOLIC AGENT****Inventor:** TSURU SUMIAKI**Applicant:** ARUSU JAPAN KK; TSURU SUMIAKI**EC:****IPC:** A61K33/42; A61L33/00; A61P35/00 (+4)**Publication info:** **JP1051266B B** - 1989-11-02**JP1564524C C** - 1990-06-12**JP63255231 A** - 1988-10-21

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**EMBOLIC AGENT**

**Publication number:** JP63255231

**Publication date:** 1988-10-21

**Inventor:** TSURU SUMIAKI

**Applicant:** ARUSU JAPAN KK; TSURU SUMIAKI

**Classification:**

- international: **A61K33/42; A61L33/00; A61P35/00; A61K33/42;  
A61L33/00; A61P35/00; (IPC1-7): A61K33/42**

- European:

**Application number:** JP19870091374 19870414

**Priority number(s):** JP19870091374 19870414

**Report a data error here**

**Abstract of JP63255231**

**PURPOSE:**To obtain an embolic agent, having excellent biocompatibility and effective in diagnosing tumors and against malignant tumors without irritation, by adsorbing an antitumor agent on a sintered fine granular substance of specific calcium phosphate. **CONSTITUTION:**An embolic agent obtained by adsorbing a carcinostatic agent, such as adriamycin or mitomycin C, on a sintered fine granular substance, such as sintered hydroxy calcium apatite (HAP) or sintered calcium triphosphate (TCP). The sintered fine granular substance of the calcium phosphate is prepared by sintering at 600-1,350 deg.C sintering temperature and has 1.0-2.0 stoichiometric ratio Ca/P and 10-1,000µm average grain diameter. Improvement of remedial effects is recognized by administration once in an HAP embolic therapy. The HAP stays as fine emboli in tumors to sustain release of the carcinostatic agent and excellent antitumor action is exhibited by synergistic action with hemostasis by the HAP.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

## ⑫ 特 許 公 報 (B 2)

平1-51266

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公告 平成1年(1989)11月2日

A 61 L 33/00

B-6971-4C

Z-6971-4C

発明の数 2 (全5頁)

⑮ 発明の名称 塞栓剤

⑯ 特 願 昭62-91374

⑰ 公 開 昭63-255231

⑱ 出 願 昭62(1987)4月14日

⑲ 昭63(1988)10月21日

⑳ 発 明 者 鶴 純 明 東京都練馬区田柄3丁目9番7-303

㉑ 出 願 人 株式会社 アルスジャ パン 東京都港区浜松町1丁目8番1号

㉒ 出 願 人 鶴 純 明 東京都練馬区田柄3丁目9番7-303

㉓ 代 理 人 弁理士 牧 哲 郎 外2名

審 査 官 吉 村 康 男

1

2

## ㉔ 特許請求の範囲

1 リン酸カルシウムの焼結微小粒体であつて、  
その

焼成温度が600~1350℃で、  
化学量論比Ca/Pが1.0~2.0で、  
平均粒径が10~1000 $\mu$ mで

あることを特徴とする塞栓剤。

2 焼成温度が600~1350℃で、  
化学量論比Ca/Pが1.0~2.0で、  
平均粒径が10~1000 $\mu$ mで

あるリン酸カルシウムの焼結微小粒体に、抗しゅ  
よう剤を吸着させて成る塞栓剤。

3 特許請求の範囲第1または2項において、化  
学量論比Ca/Pが1.66...であることを特徴とする  
塞栓剤。

## ㉕ 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、癌のような悪性しゅように有効な塞  
栓療法に用いる塞栓剤の発明である。

(従来技術およびその問題点)

癌による死亡者数は年々増加しており、早期発  
見とともに、切除不能例に対する有効な治療法の  
開発が望まれている。

そこで、しゅよう局所に高濃度の制癌剤を作用  
させる目的で、セルディング(Seldinger)法な  
どの経皮的血管カテーテル術により、制癌剤の動  
脈内ワンシヨット動注療法が一般に行われるよう

になった。しかし、ワンシヨット動注療法も、し  
ゅよう局所での一過性の高薬剤濃度は得られる  
が、血流による薬剤の流出が速く、しゅよう局所  
で高濃度を長期に維持することはできず、必ずし  
も効率の良い方法とはいえない。

また、セラチンスポンジを用いた塞栓療法は有  
効な治療法ではあるが、被膜外浸潤部、娘結節、  
門脈内しゅよう栓には効果が乏しく、事実、長期  
の予後は不良である。

10 このため、診断的有用性があり、ワンシヨット  
動注療法の欠点を補い、塞栓療法の治療成績を向  
上させるための塞栓効果を有する塞栓剤の開発が  
要望されている。

(発明が解決しようとする問題点)

15 本発明の目的は、その自体がしゅように対し診  
断的有用性を発揮すると共に、他の制癌剤と併用  
することにより制癌剤がしゅよう内で高濃度を保  
ち、制癌剤としゅようと長時間接触し続けるよ  
うな塞栓効果の高い塞栓剤を提供することにあ  
る。

(問題点を解決するための手段)

25 本発明者は、上記目的を達成するため鋭意研究  
した結果、特定のリン酸カルシウム焼結体が微小  
塞栓としてしゅよう内に停滞して血流を遮断し、  
併用する制癌剤を徐放性にして著しい抗しゅよう  
効果を発揮することを見出し、本発明を完成する  
に至った。

すなわち、本発明の第1発明の塞栓剤は、ハイドロキシ・カルシウム・アパタイト焼結体(HAP)あるいは3リン酸カルシウム焼結体(TCP)のようなリン酸カルシウムの焼結微小粒子からなり、その焼成温度が600~1350℃で、平均粒径が10~1000 $\mu$ mで、且つ化学量論比Ca/Pが1.0~2.0であることを特徴とする。

また、本発明の第2発明の塞栓剤は、焼成温度が600~1350℃で平均粒径が10~1000 $\mu$ mで且つ化学量論比Ca/Pが1.0~2.0の、ハイドロキシ・カルシウム・アパタイト焼結体(HAP)あるいは3リン酸カルシウム焼結体(TCP)のようなリン酸カルシウムに、アドリアマイシンやマイトマイシンCなどの他の制癌剤を吸着させることを特徴とする。

本発明で用いるハイドロキシ・カルシウム・アパタイト焼結体あるいは3リン酸カルシウム焼結体は、平均粒径が10~1000 $\mu$ mである。平均粒径が10 $\mu$ m未満では、動注の際に血流に流され腎臓に詰まりやすいという問題を生じ、平均粒径が1000 $\mu$ mを超えると、動注が困難であるという問題を生じる。

また、本発明で用いるリン酸カルシウム焼結体の組成において、CaとPとの含有比は $1.0 \leq \text{Ca/P} < 2.0$ とすることが好ましい。Ca/Pが上記の範囲を外れると溶解度が増大し制癌剤の徐放性効果が減少するという問題を生じる。

さらに、本発明で用いるリン酸カルシウム焼結体の製造に際して、その焼成温度は600~1350℃とすることが好ましい。焼成温度が600℃未満では十分に造粒できず、マクロファージのようなモノサイトの吸着性が低下するという問題を生じ、焼成温度が1350℃を超えるとアパタイト自身が分解して活性状態のセラミックスが形成できないという問題を生じる。

#### (作用)

本発明の塞栓剤の癌のようなしゅよう局部に通ずる動脈に注入すると、微小塞栓としてしゅよう内に停滞し、しゅようへの栄養補給を断つと共に、併用する制癌剤を局部に長時間高濃度に保ち、しゅようの発育を抑制する。

#### (実施例)

以下、本発明を実験しゅようやヒト肝悪性しゅように適用した実施例を挙げる。

#### 実施例 1

BALB/cマウスの右後肢筋肉内に移植したMethAしゅようを用い、第1及び第2発明のアパタイト塞栓化学療法の効果について検討した。

5 使用したリン酸カルシウムは、焼成温度700~800℃、化学量論比Ca/P1.66...、平均粒径50~100 $\mu$ mのハイドロキシ・カルシウム・アパタイト(純粋アパタイト; HAP)である。

しゅよう移植後2週目に同側の総腸骨動脈よりアドリアマイシン(ADR1.5mg/kg)を単独動注した群、アパタイト(HAP20mg/kg)を単独動注した群、アパタイト(HAP)とアドリアマイシン(ADR)を吸着混合して動注した群について、眼底静脈叢より経時的に採血した血清のADR濃度と動注後30分間のしゅよう内ADR濃度の測定(HPLC法)、および抗しゅよう効果の判定を行い、各群を比較検討した。

血清ADR濃度は、両群とも動注後2分でピークを示したが、HAPによる塞栓化学療法群はADR単独群に比較して10分まで有意( $p < 0.005$ )に低値であった。(図1)。

またしゅよう内ADR濃度はHAP-ADR塞栓療法群で有意( $p < 0.001$ )に高値を示した。すなわちHAP塞栓化学療法を行うことで、しゅよう内に、より高濃度のADRが捕捉されたと考えられた(表1)。

しゅよう発育に対する塞栓療法の効果は、ADR(1.5mg/kg)注入のみでは、しゅよう抑制効果が認められなかった。しかしHAP-ADR塞栓化学療法群では著大なしゅよう発育抑制効果が見られた。またHAP塞栓療法のみでもADR単独に比べてしゅよう発育抑制効果が認められた(図2)。

#### 実施例 2

35 肝細胞癌切除不能例の15例を対象とした。

使用したリン酸カルシウムは、実施例1と同様の純粋アパタイトADRである。

肝癌取扱い規約に準じ、しゅようの拡がりを血管造影、CTより検討し、2区域以内5例、3区域以内3例、4区域または遠隔転移を有する例7例で、これらは塊状型7例、結節型6例、浸潤型2例に区別できた。

薬剤はADR(20~50mg)をHAPに混和、吸着したものを用いた。

5

6

HAP-ADRの投与は、胃十二指腸動脈への注入について安全性が確認されていないので、固有肝動脈またはそれより肝側に投与した。治療回数は1回であった。

治療効果の判定は、主に血管造影で行い、超音波所見も参考にして、しゅようの面積縮小率について判定した。

治療成績は、50%以上のしゅよう縮小を認めたもの（PR）は7例、20~50%縮小（MR）は4例、25%以下の縮小（NC）は4例で、25%以上の増大（PD）は認めなかった。すなわちPR以上の奏効率は47%で、MR以上を含めたしゅよう縮小効果は73%であった（図3）。

（発明の効果）

以上説明したように、本発明によれば、特定粒径のハイドロキシ・カルシウム・アパタイト焼結体もしくは、3リン酸カルシウム焼結体のようなリン酸カルシウム粒子を、塞栓療法の塞栓剤として使用すると、生体を刺激することなく、従来の塞栓療法に比し、HAP塞栓療法では1回投与のみで治療効果に改善を認めた。HAPが微小塞栓としてしゅよう内に停滞し、制癌剤は徐放性とな

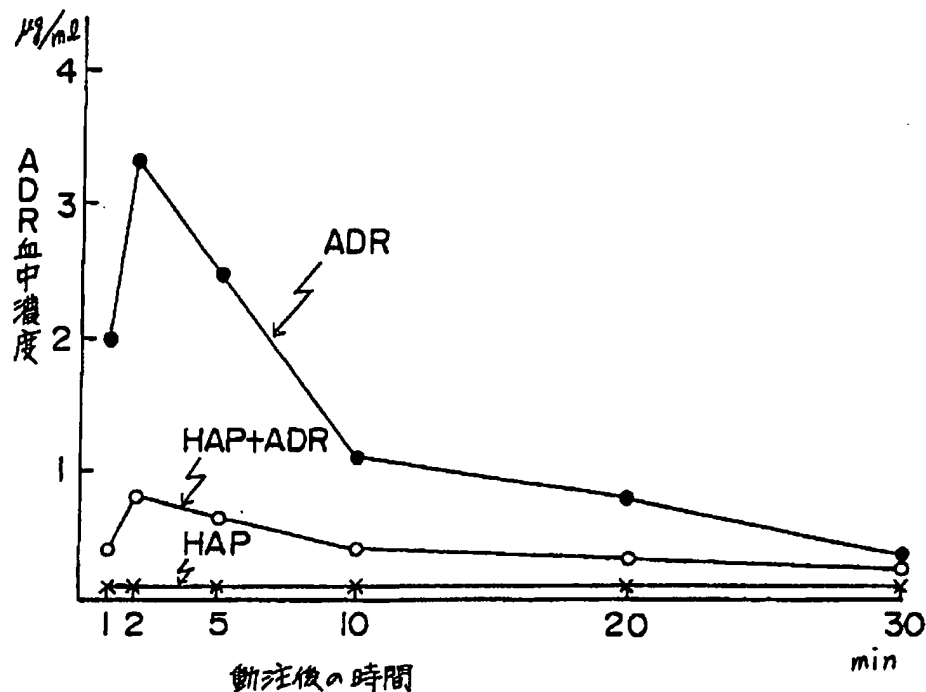
り、またHAPによる血流遮断との相乗作用によって著しい抗しゅよう効果を認めた。さらに制癌剤の増量も可能である。

本発明の塞栓剤が生体親和性に優れ生体を刺激しないことは、本発明におけるリン酸カルシウムが本来、脊椎動物の骨成分と同一物質か極めてそれに近い物質であることに由来するものと考えられる。またこの物質は無毒性で無抗原性であるから副作用もほとんどない。さらに、造影作用を有するからしゅようの位置や大きさを知ることができ、診断においても極めて有用である。

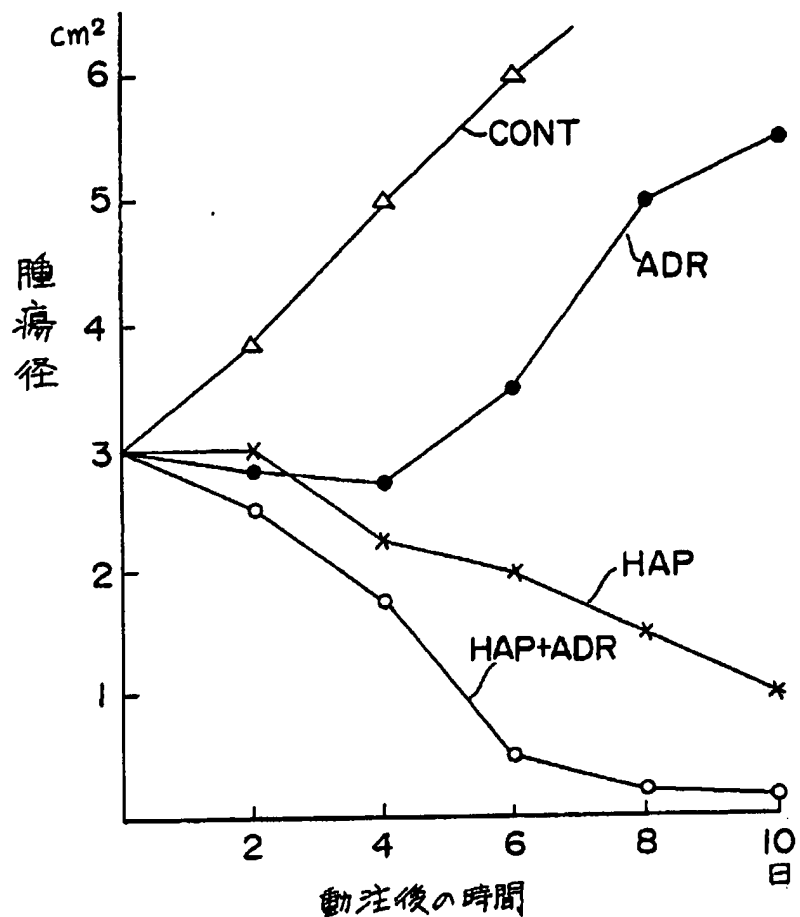
#### 図面の簡単な説明

第1図は、アドレアマイシン（ADR1.5mg/kg）を用いた塞栓化学療法におけるマウスのADR血中濃度の時間的変化を示すグラフ、第2図はアドレアマイシン（ADR1.5mg/kg）を用いた塞栓化学療法におけるしゅようの大きさの時間的変化を示すグラフ、第3図は、ヒトの塞栓化学療法におけるしゅようの大きさの時間的変化15例を示すグラフ。第4図はアドレアマイシン（ADR1.5mg/kg）を用いた塞栓化学療法1時間後におけるしゅよう内ADR濃度の表である。

第1図



第2図



第4図

ADR (1.5 mg/kg) を用いた塞栓  
化学療法1時間後における腫瘍内ADR  
濃度

化学療法	ADR濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )
ADR単独	4.8
HAP-ADR塞栓	11.6
HAP塞栓	0

第3図

